

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.**

FILED BY IDS

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected
Print/Save Selected	Free
Send Results	

1. 1/5/1

009062727 **Image available**

WPI Acc No: 1992-190119/199223

XRAM Acc No: C92-087192

New amide derivs. - uses to prevent inflammation of skin

Patent Assignee: KAO CORP (KAOS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 4128256	A	19920428	JP 90246847	A	19900917	199223 B
JP 2686172	B2	19971208	JP 90246847	A	19900917	199803

Priority Applications (No Type Date): JP 90246847 A 19900917

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 4128256 A 14 C07C-235/08

JP 2686172 B2 12 C07C-235/08 Previous Publ. patent JP 4128256

Abstract (Basic): JP 4128256 A

Amide derivs. of formula (I) are new, where R1 = 10-40C (un)satd. hydrocarbon gp.; R2 = 3-39C hydrocarbon gp.; R3 = H or 10-40C (un)satd. hydrocarbon gp. or acyl.

(I) (R3 = H) are pref. prep'd. from glycidyl ethers, glycidyl-OR1, on reaction with H2NCH2CH2OH to yield R`OCH2CH(OH)CH2NHCH2CH2OH (II) and subsequent reaction with a hydroxylated fatty acid ester, HO-R2CO04 (III-A) (where R4 = 1-50 alkyl), or its lactone deriv. in the presence of a base. (I) may also be prep'd. by reacting (II) with R30-R2CO0R4 (III-B).

USE - (I) increase barrier function of the hard skin layer, maintaining normal barrier function, and recovering injured barrier function and may be used in prevention of inflammation of the skin or chapped skin. (I) may be applied as external prepn's. as drugs e.g. ointment, or cosmetics e.g. cream, emulsion, lotion, lipstick or hair tonic.

In an example, to 61.6 g (1.0 mol) ethanolamine was dropwise added 24.3 g (0.082 mol) hexadecyl glycidyl ether at 60-70 deg. C over 45 mins., and the mixt stirred under heating at the same temp. for 2 hrs.. Ethanolamine remaining unchanged was distilled off in vacuo, and the residue chromatographed on a silica gel column to give 18.4 g (63%) of N-(2-hydroxy-3-hexadecyloxypropyl) ethanolamine. It (17.3 g; 48 mmol) was placed with 0.14 g (2.5 mmol) KOH in a 100 ml flask, into which was dropwise added methyl 12-hydroxyoctadecanoate under heating at 80 deg. C/20 Torr with stirring over 1 hr., and the mixt. was stirred at the same condition for 1 hr. and chromatographed on a silica gel column to give 23.0 g (74% yield) of N-(2-hydroxy-3-hexadecyloxypropyl)-N-2-hydroxyethyl-12-hydroxyoctadecanamide, m.pt. 70.8-71.3 deg. C.

Title Terms: NEW; AMIDE; DERIVATIVE; PREVENT; INFLAMMATION; SKIN

Derwent Class: B05; D21; E16

International Patent Class (Main): C07C-235/08

International Patent Class (Additional): A61K-031/16; A61K-031/21

File Segment: CPI

⑪ 公開特許公報 (A) 平4-128256

⑫ Int. Cl. 5

C 07 C 235/08
A 61 K 31/16
31/21

識別記号

ADC

庁内整理番号

7106-4H
8413-4C
8413-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)4月28日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全14頁)

⑭ 発明の名称 アミド誘導体及びそれを含有する皮膚外用剤

⑮ 特願 平2-246847

⑯ 出願 平2(1990)9月17日

⑰ 発明者 大橋 幸浩 栃木県芳賀郡市貝町市塙4594

⑰ 発明者 川俣 章 栃木県宇都宮市花房3丁目1-17-707

⑰ 発明者 奥田 峰広 栃木県芳賀郡市貝町赤羽260-6

⑰ 発明者 芋川 玄爾 栃木県宇都宮市氷室町1022-89

⑰ 出願人 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑰ 代理人 弁理士 羽鳥 修

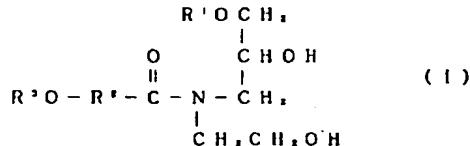
明細書

1. 発明の名称

アミド誘導体及びそれを含有する皮膚外用剤

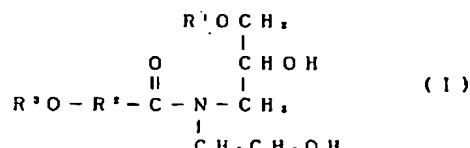
2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(1)で表されるアミド誘導体。



(式中、R'は炭素数10~40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示し、R''は炭素数3~39の直鎖若しくは分岐鎖の炭化水素基を示し、R'''は水素原子又は炭素数10~40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基若しくはアシル基を示す。)

(2) 下記一般式(1)で表わされるアミド誘導体を含有する皮膚外用剤。



(式中、R'は炭素数10~40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示し、R''は炭素数3~39の直鎖若しくは分岐鎖の炭化水素基を示し、R'''は水素原子又は炭素数10~40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基若しくはアシル基を示す。)

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規なアミド誘導体、及びそれを含有する皮膚外用剤、特に、角層のバリアー機能を本質的に改善（正常なバリアー機能の維持、障害を受けたバリアー機能の回復）し得る皮膚外用剤に関する。

(従来の技術)

角層は、皮膚の最表面にあって、体表面全体を覆い、体外からの刺激や異物の侵入を防ぎ、また体内からの水分の蒸散を防ぐ等の役割を果たしている。

しかし、何らかの原因によって角層のバリアー機能が弱まると、皮膚に炎症が起きやすくなったり

り、肌あれが生じ易くなるなどの問題が起こる。

また、アラキドン酸やリノール酸などの必須脂肪酸を含まない食物を摂取し続けるなどして体内で必須脂肪酸が不足もしくは欠乏し、必須脂肪酸欠乏症になると、角層のバリアー機能に障害が生じることが知られている。

そして、上記角層のバリアー機能の維持には、角層細胞間の脂質、特にO-アシルセラミドが極めて重要な働きを示すことが、細胞間の脂質の分析等の結果から明らかとなっている。

また、皮脂腺から分泌される脂質が皮表で皮膚膜を形成することにより、角層のバリアー機能の一部が補われるとされており、従来、ワセリン等を配合した皮膚外用剤等が、皮膚表面に被膜を形成させて角層のバリアー機能を補充する目的で使用されている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、従来の皮膚外用剤等は、あくまでも一時的に皮膚表面に被膜を形成させてバリアー機能を補充しているにすぎず、本質的に角層の

化水素基を示し、R³は水素原子又は炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基若しくはアシル基を示す。)

即ち、本発明は、前記一般式(1)で表わされるアミド誘導体及びそれを含有する皮膚外用剤を提供するものである。

以下、まず本発明のアミド誘導体について説明する。

前記一般式(1)で表わされる本発明のアミド誘導体は、その製造法は特に限定されるものではなく、例えば、次の(1)～(3)の方法により製造することができる。

(1)前記一般式(1)においてR³が水素原子であるアミド誘導体(I-A)の製造方法：

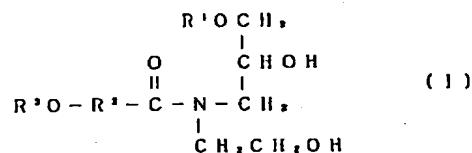
上記アミド誘導体(I-A)は、公知の方法(例えば、特開昭63-216852号公報に記載の方法)に準じて製造することができる。即ち、次に示される反応式に従ってグリシジルエーテルとエタノールアミンから得られるアミン誘導体(II)に対して、塩基触媒の存在下でヒドロキシ脂肪酸

バリアー機能を改善させるものではなかった。

従って、本発明の目的は、角層の正常なバリアー機能を維持することができ、また障害を受けたバリアー機能を回復することのできる皮膚外用剤、即ち、角層のバリアー機能を本質的に改善でき、炎症や肌あれ等を起こし難くする皮膚外用剤を提供することにある。

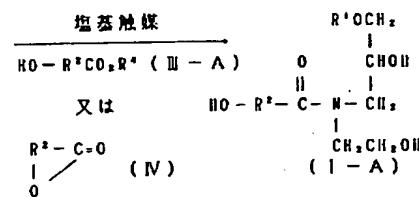
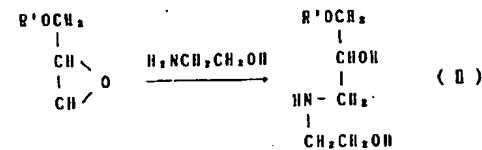
(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、下記一般式(1)で表される新規アミド誘導体を含有する皮膚外用剤が角層のバリアー機能を本質的に改善できることを見出し、本発明を完成した。



(式中、R'は炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示し、R³は炭素数3～39の直鎖若しくは分岐鎖の炭

化水素基を示し、R³は水素原子又は炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基若しくはアシル基を示す。)

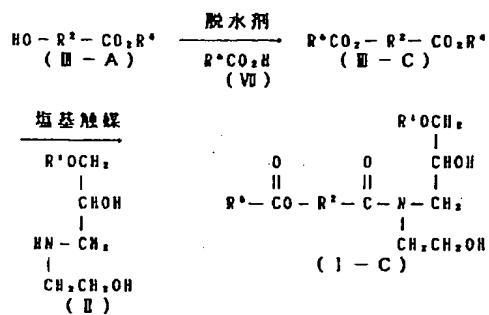
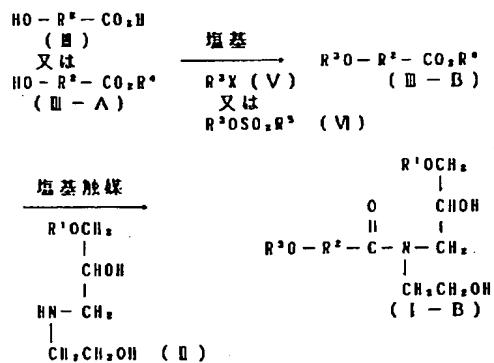


(式中、R'及びR²は前記一般式(1)における場合と同じ意味を表わし、R²は炭素数1～5のアルキル基を示す。)

(2)前記一般式(1)においてR³が炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基であるアミド誘導体(I-B)の製

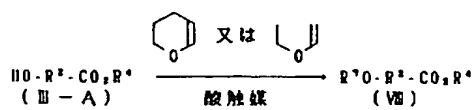
造方法：

上記アミド誘導体 (I - B) は、次に示される反応式に従って、ヒドロキシ脂肪酸 (III) 若しくはヒドロキシ脂肪酸エステル (III - A) とアルキルハライド (V) 若しくはスルホン酸アルキルエステル (VI) とを塩基の存在下で反応させることによりエーテル化脂肪酸エステル (III - B) を得、これと前記(I)の方法で得られるアミン誘導体 (II) とを塩基触媒存在下で作用させ、生成するアルコールを留去しつつ反応させることにより、製造することができる。



(式中、R¹、R²及びR⁴は前記(I)の反応式における場合と同じ意味を表わし、R²は炭素数9～39の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示す。)

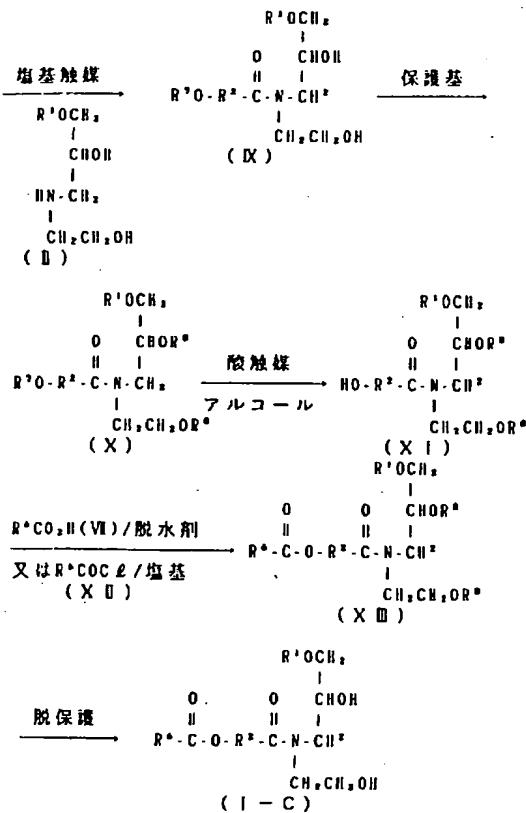
また、上記アミド誘導体 (I - C) は、適当な保護基を用いて次に示される反応式に従っても製造することができる。



(式中、R¹、R²及びR⁴は前記(I)の反応式における場合と同じ意味を表わし、R²は炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示し、R³はメチル基、フェニル基又はp-トルイル基を示す。また、XはCl、Br又はIを示す。)

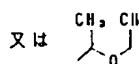
(3)前記一般式 (I) においてR²が炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和のアシル基であるアミド誘導体 (I - C) の製造方法：

上記アミド誘導体 (I - C) は、次に示される反応式に従って、ヒドロキシ脂肪酸エステル (III - A) と脂肪酸 (VII) とを適当な脱水剤 (例えは、EtO₂C - N = N - COEt及びP(C₆H₅)₃) の存在下に縮合させてアシル脂肪酸エステル (III - C) とし、これと前記(I)の方法で得られるアミン誘導体 (II) とを塩基触媒存在下で作用させ、生成するアルコールを留去しつつ反応させることにより、製造することができる。



(式中、R'、R''、R'''及びR''''は、前記の反応式

における場合と同じ意味を表わし、R'は基 

又は 

を示し、R''はアセチル基又は

tert-ブチルジフェニルシリル基を示す。)

即ち、ヒドロキシ脂肪酸エステル(Ⅲ-A)のヒドロキシ基をテトラヒドロビラニル基、エトキシエチル基等のエーテル系保護基R'''で保護した後、アミン誘導体(Ⅱ)と塩基触媒存在下で反応させ、アミド誘導体(Ⅸ)とし、次いで、アミド誘導体(Ⅸ)の2つのヒドロキシ基をアセチル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基(R''')で保護した後、保護基R'''を、酸触媒存在下にアルコールを作用させて脱保護して、アミド誘導体(Ⅹ)とし、次いで、適当な脱水剤(例えば、

EtOC-N=N-COEt 及び $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ の存在下に脂肪酸(Ⅶ)を作用させるか、又は塩基の存在下に脂肪

酸クロリド(XII)を作用させて、アミド誘導体(Ⅹ-Ⅲ)とし、最後に、保護基R'''を脱保護(R'''がアセチル基の場合、低級アルコール中 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等の塩基を用い、また、R'''がtert-ブチルジフェニルシリル基の場合、フッ化テトラブチルアンモニウム等のフッ素イオンを用いる)して、アミド誘導体(Ⅰ-C)を得る。

次に、上述の本発明のアミド誘導体を含有する本発明の皮膚外用剤について説明する。

本発明のアミド誘導体を本発明の皮膚外用剤として用いる場合の配合量は、特に制限されないが、通常、乳化型の皮膚外用剤の場合には全組成の0.001~50重量%(以下、単に%で示す)が好ましく、スクワラン等の液状炭化水素を基剤とする油性の皮膚外用剤の場合には0.01~50%が好ましい。

本発明の皮膚外用剤は、従来の皮膚外用剤の基剤に前記一般式(Ⅰ)で表されるアミド誘導体を含有させてなるもので、その使用形態において、薬用皮膚外用剤と化粧料に大別される。

薬用皮膚外用剤としては、例えば、薬効成分を含有する各種軟膏剤を挙げることができる。軟膏剤としては、油性基剤をベースとするもの、油/水、水/油型の乳化系基剤をベースとするもののいずれであってもよい。上記油性基剤としては、特に制限はなく、例えば、植物油、動物油、合成油、脂肪酸、及び天然又は合成のグリセライド等が挙げられる。また、上記薬効成分としては、特に制限はなく、例えば、鎮痛消炎剤、鎮痒剤、殺菌消毒剤、収斂剤、皮膚軟化剤、ホルモン剤等を必要に応じて適宜使用することができる。

また、化粧料として使用する場合は、必須成分である本発明のアミド誘導体の他に、化粧料成分として一般に使用されている油分、保湿剤、紫外線吸収剤、アルコール類、キレート剤、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組み合わせて配合することができる。

化粧料としては、種々の形態、例えば、水/油、油/水型乳化化粧料、クリーム、化粧乳液、化粧水、油性化粧料、口紅、ファンデーション、皮膚

洗浄剤、ヘアートニック、整髪剤、養毛剤、育毛剤等の皮膚化粧料とすることができる。

(作用)

前記一般式(Ⅰ)で表される本発明のアミド誘導体を含有する皮膚外用剤の作用機構の詳細は完全には解明されていないが、皮膚外用剤として皮膚に適用されることにより、角質細胞間の脂質膜を補強して角層のバリア機能を改善するものと推察される。

(実施例)

次に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

実施例1

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-1,2-ヒドロキシオクタデカノアミド (前記一般式(Ⅰ)において $R' = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$ 及び $R'' = R''' = \text{C}_6\text{H}_{13}$ O H
 $\text{C}_6\text{H}_{13}(\text{CH}_2)_{10}\text{O}$ であるアミド誘導体)(Ⅰ-Aa)の合成:

① N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)エタノールアミン(Ⅱa)の合成：

搅拌装置、滴下漏斗、温度計及び還流冷却器を備えた200ml 4ツロフラスコにエタノールアミン61.1g(1.0mol)を入れ、60~70℃に加热搅拌しつつ、これにヘキサデシルグリジルエーテル24.3g(0.082mol)を45分かけて滴下した。滴下終了後、更に同条件下で2時間加热搅拌し、未反応のエタノールアミンを減圧下に留去(79~81℃/20Torr)した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(Ⅱa)18.4gを得た(收率63%)。尚、得られた化合物の¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

¹H-NMR(δ, CDCl₃)：

0.85(t, 3H)、1.23(bs, 28H)、2.6~2.8(m, 4H)、3.1~3.9(m, 10H)

② アミド誘導体(Ⅰ-Aa)の合成：

搅拌装置、滴下ロート、温度計及び蒸溜装置を備えた100mlフラスコに、上記①で得た化合物(Ⅱa)17.3g(4.8mol)及びKOH 0.14g(2.5mol)を仕込み、80℃/20Torrで減圧下に加热搅拌しつつ、12-ヒドロキシオクタデカン酸メチル15.1g(4.8mol)を1時間かけて滴下した。滴下終了後、更に同条件下で1時間搅拌し、得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(Ⅰ-Aa)23.0gを得た(收率74%)。得られた化合物の融点、IR及び¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

融点：70.8~71.3℃

IR：3352, 2926, 2854, 1617, 1473, 1122, 1077cm⁻¹

¹H-NMR(δ, CDCl₃)：

0.88(t, J=6.3Hz, 6H)、1.12~1.82(m, 56H)、2.24~2.51(m, 2H)、3.23~4.30(m, 15H)

H)

H)

実施例3

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-16-ヒドロキシヘキサデカンアミド(前記一般式(1)においてR'=C₁₁H₂₃、R²OR³=HO(C₁₁H₂₃)₁₅であるアミド誘導体)(Ⅰ-Ab)の合成：

実施例1の①で得たアミン(Ⅱa)と16-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルとを実施例1の②と同様の方法で反応させ、無色粉末の目的化合物(Ⅰ-Ab)を得た(收率75%)。得られた化合物の融点、IR及び¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

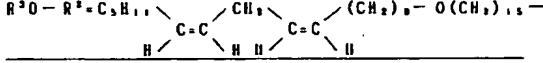
融点：80.6~81.5℃

IR：3370, 2920, 2854, 1626, 1596, 1473, 1131, 1062, 723cm⁻¹

¹H-NMR(δ, CDCl₃)：

0.88(t, J=6.6Hz, 3H)、0.96~1.80(m, 54H)、2.30~2.48(m, 2H)、3.24~4.17(m, 15

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-16-(9Z, 12Z-オクタデカジエニロキシ)ヘキサデカンアミド(前記一般式(1)においてR'=C₁₁H₂₃及び



であるアミド誘導体)(Ⅰ-Ba)の合成：

① 16-(9Z, 12Z-オクタデカジエニロキシ)ヘキサデカン酸メチル(Ⅲ-Ba)の合成：

搅拌装置、滴下ロート、温度計及び還流冷却器を備えた300ml 4ツロフラスコに、16-ヒドロキシヘキサデカン酸2.72g(10mol)、無水テトラヒドラン50ml、無水ヘキサメチルホスホリルトリアミド5ml及び水素化ナトリウム0.24g(10mol)を入れ、N₂気流下、室温で30分間搅拌した。次いで、この混合物を-70℃まで冷却し、1.6Nブチルリチウムヘキ

サン溶液 6.25 mL (10 m mol) を加えた後、30分かけて室温まで加温し、ここで水素化ナトリウム 0.24 g (10 m mol) を加えてさらに30分間室温で搅拌した。次に、ここに p-トルエンスルホン酸 9 Z, 12 Z-オクタデカジエニルエステル 9.25 g (22 m mol) を滴下し、65°Cで18時間加热搅拌し、次いでこの反応混合物に無水メタノール 15.0 mL を加え、更に65°Cで1時間搅拌した。反応混合物を室温まで冷却後、塩化アンモニウム水溶液で過剰のアルカリを中和し、トルエンで反応混合物を抽出し、溶液を減圧留去後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (III-Ba) 0.72 g を得た (収率 13.5%)。

② アミド誘導体 (I-Ba) の合成：

上記①で得た化合物 (III-Ba) と実施例1の①で得たアミン (IIa) とを実施例1の②と同様の方法で反応させ、無色粉末の目的化合物 (I-Ba) を得た (収率 71%)。得られた化合物の融点、IR及び¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

りであった。

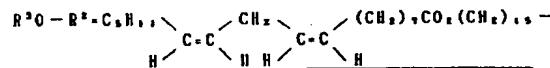
融点：63.0～64.3°C
IR : 3304, 2920, 2854, 1614, 1467, 1116, 1062, 720 cm⁻¹

¹H-NMR (δ, CDCl₃) :

0.80～0.95 (m, 6H)、0.95～1.70 (m, 72H)、1.95～2.12 (m, 4H)、2.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、2.77 (b t, J = 5.7 Hz, 2H)、3.39 (t, J = 6.6 Hz, 4H)、3.23～4.23 (m, 13H)、5.24～5.44 (m, 4H)

実施例4

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-16-(9Z, 12Z-オクタデカジエノイルオキシ)ヘキサデカンアミド (前記一般式 (I) において R¹ = C₁₆H₃₃ および



であるアミド誘導体) (I-Ca) の合成：

① 16-(9Z, 12Z-オクタデカジエノイルオキシ)ヘキサデカン酸メチル (III-Ca) の合成：

搅拌装置、滴下ロート及び温度計を備えた300 mL フラスコに、16-ヒドロキシヘキサデカン酸メチル 4.30 g (15 m mol)、リノール酸 8.41 g (13 m mol)、トリフェニルホスフィン 7.87 g (30 m mol) 及びテトラヒドロフラン 100 mL を仕込み、室温で搅拌下にアゾジカルボン酸ジエチル 5.22 g (30 m mol) を1時間かけて滴下した。滴下終了後、更に室温で4時間搅拌した後、溶液を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (III-Ca) 6.76 g を得た (収率 82%)。

② アミド誘導体 (I-Ca) の合成：

搅拌装置、滴下ロート、温度計及び蒸溜装置を備えた50 mL フラスコに、上記①で得た化合物 (III-Ca) 2.74 g (5 m mol)、実施例1の

①で得たアミン (IIa) 1.80 g (5 m mol) 及びカリウムtert-ブトキシド 0.028 g (0.25 m mol) を仕込み、80°C/20 Torrの減圧下で30分間加热搅拌した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (I-Ca) 1.65 g を得た (収率 38%)。得られた化合物の融点、IR、¹H-NMR及びMSの測定結果は次の通りであった。

融点：58.2～58.9°C
IR : 3304, 2920, 2856, 1734, 1612, 1464, 1440, 1216, 1166, 1108, 756, 720 cm⁻¹

¹H-NMR (δ, CDCl₃) :

0.80～1.00 (m, 6H)、1.00～1.73 (m, 70H)、1.95～2.16 (m, 4H)、2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、2.39 (b t, J = 7.7 Hz, 2H)、2.77 (b t, J = 5.9 Hz, 2H)、3.23～4.25 (m, 13H)、4.05

5.47 (m, 4 H)

MS (FAB, POS) :

8 7 7 (M + 1) 、 8 5 9 、 6 3 4 、
5 9 6 、 3 6 0

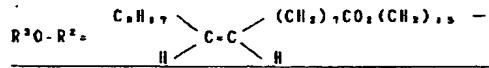
(F A B , N E C) :

8 7 5 (M - 1) , 8 7 3 , 8 3 1 ,
6 1 3 . 5 3 4 . 3 . 5 9 . 3 0 5 . 2 7 9

実施例 5

N - (2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシ
 プロピル) - N - 2-ヒドロキシエチル - 16 -
 (9Z-オクタデセノイルオキシ) ヘキサデカン
 アミド (前記一般式 (1) において、 $R^1 = C_{16}H_{32}$ -
 及び

及 び



であるアミド誘導体) (I-Cb) の合成:

① N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシブロビル)-N-2-ヒドロキシエチル-16

- (2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘキサデカンアミド (IX-b) の合成:

搅拌装置及び滴下ロートを備えた 1 ℥ フラスコに、16-ヒドロキシヘキサデカン酸メチル 1.0 0.26 g (0.35 mol)、p-トルエンスルホン酸 0.60 g (3.5 mmol) 及びジクロロメタン 3.5 0 mL を仕込み、0 ℃ にて搅拌しながらヒドロビラン 32.39 g (0.385 mol) を滴下した。滴下終了後、1 時間室温で搅拌して反応を完結させた。次いで、反応混合物に NaHCO_3 0.59 g (7 mmol) を加えて中和し、譲過、溶媒留去して 16-(2-テトラヒドロビラニルオキシ)ヘキサデカン酸メチル粗製物を得た。

次に、攪拌装置、滴下ロート、温度計及び蒸留装置を備えた12フラスコに、実施例1の①で得られたN-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)エタノールアミン(IIa)125.9g(0.35mol)及びKOH 0.98g(1.75mol)を仕込み、80°C/20Torrの減圧下に加熱攪拌しつつ、上記で得た16-(2-テトラヒ

ドロビラニルオキシ) ヘキサデカン酸メチル粗製物を2時間かけて滴下し、生成してくるメタノールを留去した。滴下終了後、更に同条件下で2時間攪拌し、得られた粗生成物をメタノールより再結晶することにより、化合物 (IX-b) 212.3 g を得た (收率 86.9 %)。

② N - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 3 - ヘキサデシロキシプロビル) - N - 2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル - 16 - ヒドロキシヘキサデカヌアミド (X 1 - b) の合成:

搅拌装置及び滴下ロートを備えた1ℓフラスコに、上記①で得た化合物 (IX-b) 34.91g (0.05 mol)、イミダゾール 13.62g (0.2 mol) 及びジメチルホルムアミド 350 mL を仕込み、室温で搅拌しながら *tert*-ブチルジフェニルクロロシラン 30.24g (0.11 mol) を滴下し、50°C に加温して 14 時間搅拌した。反応終了後、反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去した。

次に、上記で得られた残渣を攪拌装置を備えた
 1 ℥ フラスコに仕込み、ここにエタノール 5 5 0
 mL、メタノール 1 5 0 mL 及びバラトルエンスルホ
 ネ酸ビリジニウム 2.3 6 g (9.4 mmol) を加え、
 室温で 2 0 時間攪拌した。反応終了後、NaHCO₃ で中和し、ジエチルエーテルで反応混合物を
 抽出し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルフ
 ラッシャカラムクロマトグラフィーで精製するこ
 とにより、化合物(X 1 - b) 3 9.5 g を得た (收
 率 7 2.4 %)。

③ アミド誘導体 (I-Cb) の合成:

搅拌装置及び滴下ロートを備えた200mlフラスコに、上記②で得た化合物(XI-b)4.25g(3.9mmol)、ピリジン1.23g(1.56mmol)及びジクロロメタン50mlを仕込み、室温で搅拌しながら塩化オレオイル1.41g(4.7mmol)を滴下した。滴下終了後さらに1時間室温で搅拌して反応を完結させ、反応混合物を水で洗浄し、溶媒を減圧留去後、シリカゲルショートカラムクロマトグラフィーで高極性副生成物を除去し、

粗生成物を得た。

次に、上記で得られた粗生成物を搅拌装置を備えた200mLフラスコに仕込み、ここにテトラヒドロフラン50mL及びフッ化テトラブチルアンモニウム2.46g (7.8mmol) を加え、室温で30分搅拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで抽出し、食塩水で洗净後、溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (I-Cb) 2.67gを得た (收率77.9%)。得られた化合物の融点、IR及び¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

融点: 60.4~61.3°C

IR: 3304, 2920, 2854, 1737, 1617, 1467, 1443, 1191, 1110, 1062, 723cm⁻¹

¹H-NMR (δ, CDCl₃):

0.88 (t, J=6.4Hz, 6H), 1.10~1.85 (m, 7.6H), 1.85

c)を得た (收率65.5%)。得られた化合物の融点、IR及び¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

融点: 60.1~62.0°C

IR: 3298, 2926, 2380, 1737, 1614, 1467, 1443, 1203, 1110, 1059, 720cm⁻¹

¹H-NMR (δ, CDCl₃):

0.77~1.00 (m, 9H), 1.03~1.75 (m, 8.1H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.40 (b, J=7.3Hz, 2H), 3.24~4.33 (m, 1.3H), 4.05 (t, J=6.6Hz, 2H)

実施例7

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-3-2-(9Z, 12Z-オクタデカジエノイルオキシ)ドトリアコンタンアミド (前記一般式 (I) にお

~2.10 (m, 4H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.39 (b, J=7.6Hz, 2H), 3.21~4.20 (m, 1.3H), 4.05 (t, J=6.7Hz, 2H), 5.34 (b, J=5.3Hz, 2H)

実施例6

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-1,6-(メチルペプチデシルオキシ)ヘキサデカンアミド (前記一般式 (I) において、R¹=C₁₆H₃₃-及びR²O-R³=CH₃(CH₂)₂CH(CH₃)₂...CO₂(CH₂)₁₁-CH₃

(式中、pはp=7を頂点とする分布を有する整数を表わす)であるアミド誘導体) (I-Cc) の合成:

実施例5の③において、塩化オレオイルの代わりに塩化メチルヘプタデシルを用いる以外は実施例5と同様に反応を行って、目的化合物 (I-C

いて、R¹=C₁₆H₃₃-及び



であるアミド誘導体) (I-Cd) の合成:

実施例5の①において、1,6-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルの代わりに3,2-ヒドロキシドトリアコンタン酸メチルを用い、且つ実施例5の③において、塩化オレオイルの代わりに塩化リノレオイルを用いる以外は実施例5と同様に反応を行って、目的化合物 (I-Cd) を得た (收率24.8%)。得られた化合物の融点、IR及び¹H-NMRの測定結果は次の通りであった。

融点: 72.4~73.0°C

IR: 3304, 2920, 2852, 1738, 1614, 1466, 1442, 1168, 1112, 1062, 760, 722cm⁻¹

¹H-NMR (δ, CDCl₃):

0.81~1.01 (m, 6H), 1.10

~1.72 (m, 9.2 H)、1.95~2.15 (m, 4 H)、2.29 (t, J=7.5 Hz, 2 H)、2.39 (b t, J=7.6 Hz, 2 H)、2.77 (b t, J=5.7 Hz, 2 H)、3.18~4.20 (m, 13 H)、4.05 (t, J=6.7 Hz, 2 H)、5.23~5.46 (m, 4 H)。

実施例 8

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-16-(1,2-ヒドロキシオクタデカノイルオキシ)ヘキサデカンアミド (前記一般式 (1) において、
 $R^1 = C_{16}H_{33}$ 及び
 $R^3O-R^4 = C_6H_{13}CH(CH_3)_2CO_2(CH_2)_{13}-$ であるア
 $\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$

ミド誘導体 (I-Ce) の合成：

① 12-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)オクタデカン酸の合成：

搅拌装置及び滴下ロートを備えた 100 mL フラ

スコに、12-ヒドロキシオクタデカン酸エチル 3.28 g (10 mmol)、イミダゾール 1.36 g (20 mmol) 及びジメチルホルムアミド 50 mL を仕込み、室温で搅拌しながら tert-ブチルジメチルクロロシラン 1.66 g (11 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応混合物を 50 °C で 18 時間搅拌し、反応を終了させた。次いで、反応混合物をエーテルで抽出し、食塩水で洗净後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、12-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)オクタデカン酸エチルを得た。

次に、上記で得た 12-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)オクタデカン酸エチルを搅拌装置を備えた 100 mL のフラスコに仕込み、ここにエタノール 20 mL 及び 50% KOH 水溶液 2.24 g (20 mmol) を加え、室温で 4 時間搅拌した。反応終了後、得られた反応混合物を塩酸で中和後、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧留去して、12-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)オクタデカン酸 4.0 g を得た (収率 96.4%)。

② アミド誘導体 (I-Ce) の合成：

搅拌装置、滴下ロート及び温度計を備えた 100 mL フラスコに、上記①で得た 12-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)オクタデカン酸 1.87 g (4.5 mmol)、実施例 5 の②で得た化合物 (X-1-b) 3.27 g (3 mmol)、トリフェニルホスフィン 1.18 g (4.5 mmol) 及びテトラヒドロフラン 10 mL を仕込み、室温で搅拌下にアジカルボン酸ジエチル 0.71 g (4.05 mmol) のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後更に室温で 4 時間搅拌した後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。

次に、上記で得られた中間体を搅拌装置を備えた 100 mL フラスコに仕込み、ここにテトラヒドロフラン 60 mL 及びフッ化テトラブチルアンモニウム 3.24 g (10.3 mmol) を加え、60 °C で 24 時間加热搅拌した。次いで、得られた反応混合物をクロロホルムで抽出し、食塩水で洗净後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。

ラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (I-Ce) 0.63 g を得た (収率 23.4%)。得られた化合物の融点、IR 及び ¹H-NMR の測定結果は次の通りであった。

融点：71.7~73.7 °C

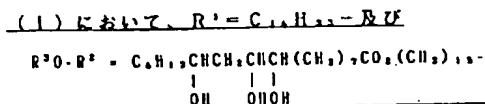
IR : 3336, 2920, 2852, 1740, 1620, 1470, 1180, 1116, 1060, 722 cm⁻¹

¹H-NMR (δ, CDCl₃) :

0.89 (b t, J=6.2 Hz, 6 H),
1.07~2.00 (m, 8.2 H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.40 (b t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.22~4.21 (m, 15 H), 4.06 (t, J=6.6 Hz, 2 H)

実施例 9

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-16-(9, 10, 12-トリヒドロキシオクタデカノイルオキシ)ヘキサデカンアミド (前記一般式



であるアミド誘導体) (1-C1) の合成:

実施例 8 の①において、12-ヒドロキシオクタデカン酸エチルの代わりに 9, 10, 12-トリヒドロキシオクタデカン酸エチルを用いる以外は実施例 8 と同様に反応を行って、目的化合物 (1-C1) を得た (収率 32.7%)。得られた化合物の融点、IR 及び 1H -NMR の測定結果は次の通りであった。

融点: 75.8 ~ 79.2 °C

IR: 3300, 2924, 2856, 1728, 1620, 1470, 1178, 1120, 1070, 722 cm^{-1}

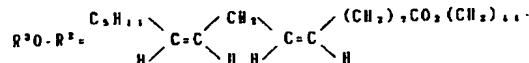
1H -NMR (δ , CDCl₃):

0.82 ~ 1.02 (m, 6H), 1.15 ~ 2.30 (m, 7.8H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (b, 1,

J = 7.6 Hz, 2H), 3.22 ~ 4.26 (m, 1.9H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

実施例 10

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-1,2-(9Z, 12Z-オクタデカジエノイルオキシ)ドデカンアミド (前記一般式 (1) において、
 $R^1 = C_{1-12}H_{2-12}$ 及び



であるアミド誘導体) (1-C8) の合成:

① N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-1,2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ドデカンアミド (IX-g) の合成:

実施例 5 の①において、16-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルの代わりに 12-ヒドロキシドデカン酸メチルを用いた以外は実施例 5 の①と同

様にして目的化合物 (IX-g) を得た (収率 6.7%)。

② N-(2-アセトキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-アセトキシエチル-1,2-ヒドロキシドデカシアミド (XI-g) の合成:

搅拌装置及び滴下ロートを備えた 1 L フラスコに、上記①で得た化合物 (IX-g) 16.70 g (0.23 mol)、ビリジン 9.10 g (1.15 mol) 及びジクロロメタン 44.0 mL を仕込み、0 °C で搅拌下に塩化アセチル 45.1 g (0.575 mol) を 1.5 時間かけて滴下した。滴下終了後、更に 1 時間反応を行い、反応を完結させた。次いで、この反応混合物にメタノール 7.4 g (0.23 mol) を加えて過剰の塩化アセチルを反応させ、得られた混合物を、水、2 N-塩酸及び食塩水で洗浄し、溶媒を留去した。

次に、上記で得られた中間体を搅拌装置を備えた 1 L フラスコに仕込み、ここにメタノール 36.8 g (0.115 mol) 及びパラトルエンスルホン酸ビリジニウム 1.16 g (4.6 mmol) を加えて 4

0 °C で 5 時間搅拌した。反応終了後、NaHCO₃ 0.76 g (9.2 mmol) を加えて中和し、メタノールを留去後、残渣をクロロホルムに溶解させ、食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルショートカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物 (XI-g) 11.83 g を得た (収率 8.01%)。

③ アミド誘導体 (1-C8) の合成:

搅拌装置及び滴下ロートを備えた 1 L フラスコに、上記②で得た化合物 (XI-g) 73.6 g (0.115 mol)、ジクロロメタン 16.0 mL 及びビリジン 21.8 g (0.276 mol) を仕込み、0 °C で搅拌下に塩化リノレオイル 41.2 g (0.138 mol) を 30 分かけて滴下し、滴下終了後更に 2 時間搅拌した。次にここにメタノール 1.6 g (0.05 mol) を加えて過剰の塩化リノレオイルをリノール酸メチルとした後、反応混合物を食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルショートカラムクロマトグラフィーで精製した。

次に、上記で得た中間体を搅拌装置を備えた 3

2 フラスコに仕込み、ここにエタノール 1 ℥、メタノール 0.5 ℥ 及び K_2CO_3 29.4 g (0.21 mol) を加えて 0 ~ 10 ℃で 1 時間搅拌した。反応終了後、水を加えて生成している塩を溶解させ、ジイソプロピルエーテルで反応混合物を抽出し、食塩水で洗净し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (I - C₈) 62.0 g を得た (収率 65.7%)。得られた化合物の融点、IR 及び ¹H-NMR の測定結果は次の通りであった。

融点: 50.6 ~ 52.8 ℃

IR: 3304, 2924, 2856, 1734, 1616, 1470, 1176, 1108, 1060, 720 cm^{-1}

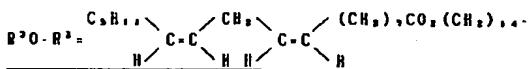
¹H-NMR (δ , CDCl₃):

0.82 ~ 0.95 (m, 6 H), 1.13 ~ 1.74 (m, 6.2 H), 1.96 ~ 2.13 (m, 4 H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.39 (b t, J =

7.6 Hz, 2 H), 2.77 (b t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.22 ~ 4.21 (m, 13 H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 5.23 ~ 5.48 (m, 4 H)

実施例 1-1

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシエチル-15-(9Z, 12Z-オクタデカジエノイルオキシ)ペンタデカンアミド (前記一般式 (1) において、R' = C₁₆H₃₃ 及び



であるアミド誘導体) (I - C₉) の合成:

実施例 1-0 の①において、12-ヒドロキシデカン酸メチルの代わりに 15-ヒドロキシペンタデカン酸メチルを用いた以外は実施例 1-0 と同様に反応を行って、目的化合物 (I - C₉) を得た (収率 42.3%)。得られた化合物の融点、IR 及び ¹H-NMR の測定結果は次の通りであつ

た。

融点: 64.2 ~ 65.7 ℃

IR: 3312, 2924, 2856, 1734, 1618, 1466, 1440, 1186, 1110, 1060, 722 cm^{-1}

¹H-NMR (δ , CDCl₃):

0.82 ~ 0.97 (m, 6 H), 1.15 ~ 1.63 (m, 5.8 H), 1.96 ~ 2.14 (m, 4 H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.39 (b t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.77 (b t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.21 ~ 4.20 (m, 13 H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 5.23 ~ 5.48 (m, 4 H)

実施例 1-2

下記第1表に示す本発明のアミド誘導体 10% 及びスクワラン 90% からなる本発明の皮膚外用剤をそれぞれ製造し、これらの皮膚外用剤について、下記の試験方法により経皮水分蒸散量及び

経皮吸収量を評価した。また、比較としてスクワランのみからなる皮膚外用剤 (比較品) についても同様の試験を行った。その結果を下記第1表に示す。

(試験方法)

必須脂肪酸を含まない飼料のみでウイスター (Wister) 系雄性ラットを飼育し、必須脂肪酸欠乏症の症状が現れたラットに対し、剃毛した背部皮膚に皮膚外用剤を 1 日 1 回 3 週間塗布する。3 週間の塗布が終了した翌日に次の項目について試験を行った。

尚、皮膚外用剤それぞれについてラット 3 匹ずつを試験に供した。

(1) 経皮水分蒸散量

37 ℃の温水でラットの背部皮膚を洗净後、温度 20 ℃及び温度 45% の部屋で 1 時間安静な状態においていた後、表皮からの水分蒸散量をエバボリメーターにて測定した。この水分蒸散量の値が大きいほど角層のバリアー機能が低下しており、肌あれが生じていることを示す。

正常なバリアー機能が維持されている場合、この値は 10 以下となるが、バリアー機能が障害を受けた必須脂肪酸欠乏症のラットでは 35 以上となる。測定値は平均値土標準偏差で示した。

(2) 経皮吸収量

37℃の温水でラットの背部皮膚を洗浄後、該皮膚を切り取り、経皮吸収チャンバーに表皮側を上にしてはさみ込む。下部受器にはリン酸緩衝平衡塩類溶液を満たし、表皮側容器には 37KB9 の ¹⁴C-サリチル酸を含む溶剤 1 ml を入れる。2 時間後に下部受器中に浸透した ¹⁴C-サリチル酸量を測定する。正常なバリアー機能が維持されている場合、2 時間ではほとんど浸透せず、バリアー機能の障害が大きいほどこの値は大きくなる。測定値は平均値土標準偏差で示した。

第 1 表

	アミド誘導体	水分蒸散量	経皮吸収量
本発明品	実施例1の化合物 (1-Aa)	26.7±7.3	779±76.6
	実施例2の化合物 (1-Ab)	28.0±8.4	516±17.2
	実施例3の化合物 (1-Ba)	12.4±3.2	340±12.2
	実施例4の化合物 (1-Ca)	14.2±4.2	124±36.2
	実施例5の化合物 (1-Cb)	18.2±6.3	242±27
	実施例6の化合物 (1-Cc)	18.8±7.4	200±15
	実施例7の化合物 (1-Cd)	12.5±3.8	33.6±3.0
	実施例8の化合物 (1-Ce)	16.2±9.1	464±12
	実施例9の化合物 (1-Cf)	12.3±3.4	626±6.9
	実施例10の化合物 (1-Cg)	11.4±5.8	112±25
比較品	実施例11の化合物 (1-Ch)	15.8±6.3	210±47
	スクワランのみ	35.8±9.6	1220±240

実施例 13

本発明のアミド誘導体を用いて、下記第 2 表に示す組成の本発明の皮膚外用剤（乳化化粧料）をそれぞれ製造し、その肌あれ改善効果を下記の試験方法により評価した。また、比較として本発明のアミド誘導体を含まない皮膚外用剤（比較品）についても同様の試験を行った。その結果を下記第 3 表に示す。

(試験方法)

冬期に頬部に肌あれを起こしている 20 ~ 40 才の女性 10 名を被験者とし、左右の頬に異なる皮膚外用剤を 1 日 1 回 3 週間塗布する。3 週間の塗布が終了した翌日に次の項目について試験を行った。

(1) 経皮水分蒸散量

37℃の温水で洗顔後、温度 20℃及び湿度 45 % の部屋で 30 分間安静にした後、表皮からの水分蒸散量をエバボリメーターにて測定した。この水分蒸散量の値が大きいほど角層のバリアー機能が低下しており、肌あれが生じていることを示す。

この値が 40 を超えるとひどい肌あれであり、肌あれがほとんど認められない場合は 10 以下となる。測定値は平均値土標準偏差で示した。

(2) 肌あれスコア

肌あれを肉眼で観察し、下記基準により判定した。スコアは平均値土標準偏差で示した。

スコア 肌あれ判定

0	肌あれを認めない
1	かすかに肌あれを認める
2	肌あれを認める
3	ややひどい肌あれを認める
4	ひどい肌あれを認める

第2表
(単位:重量%)

	本発明品	比較品
メチル分岐イソステアリルグリセリルエーテル	2.0	2.0
2-オクチルドデシルミリステート	10.0	10.0
ワセリン	3.0	3.0
スクワラン	5.0	5.0
酢酸トコフェロール	0.5	0.5
アミド誘導体 (第3表参照)	1.0	—
水	バランス	バランス

第3表

	アミド誘導体	水分蒸散量	肌あれスコア
本 発 明 品	実施例1の化合物 (I-Aa)	25.4±7.8	1.3±0.3
	実施例2の化合物 (I-Ab)	22.8±6.8	1.2±0.4
	実施例3の化合物 (I-Ba)	12.1±4.2	0.8±0.3
	実施例4の化合物 (I-Ca)	12.3±4.3	0.9±0.3
	実施例5の化合物 (I-Cb)	16.4±4.8	1.62±0.3
	実施例6の化合物 (I-Cc)	16.6±5.3	1.7±0.3
	実施例7の化合物 (I-Cd)	11.6±3.3	0.9±0.2
	実施例8の化合物 (I-Ce)	14.6±7.2	1.6±0.6
	実施例9の化合物 (I-Cf)	11.3±3.3	1.2±0.5
	実施例10の化合物 (I-Cg)	10.6±5.2	1.0±0.4
	実施例11の化合物 (I-Ch)	14.8±5.7	1.6±0.8
比較品	—	28.6±9.8	2.4±0.7

〔発明の効果〕

本発明のアミド誘導体を含有する皮膚外用剤は、角層のバリアー機能を本質的に改善できる効果を有するもので、皮膚に適用することにより、炎症や肌あれ等を起こし難くすることができる。

特許出願人 花王株式会社

代理人 弁理士 羽鳥 健 

手続補正書

平成2年10月17日

特許庁長官 植松 勤殿



1. 事件の表示

特願平2-246847号

2. 発明の名称

アミド誘導体及びそれを含有する皮膚外用剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

(091) 花王株式会社

4. 代理人

東京都港区南青山一丁目15番16号

ヤマシロビル8階

④107 ☎ 03 (479) 2531㈹

(7653) 弁理士 羽鳥 健 

5. 補正命令の日付

自発補正(出願日から1年3ヶ月以内の補正)

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄。

特許庁
2.10.18

7. 指正の内容

(1) 第33頁3~4行の「1,2-tert-ブチルジ
メチルシリルオキシ)オクタデカン酸」を「1,2
- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)オクタ
デカン酸」と指正。

以上